

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR FRAGE
DER VERTRÄGLICHKEIT VON PALACOS IM
MARKRAUM DER TIBIA DES KANINCHENS

PETER LÜNNEMANN

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Dir.: Prof. Dr. R. Zenker

Tierexperimentelle Untersuchung zur Frage der
Verträglichkeit von PALACOS im Markraum der
Tibia des Kaninchens

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Lünemann

aus Brakel

München 1971



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. F.Rueff
Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr. R.Zenker
Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1971

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung und Fragestellung

B. Material und Methode

I. Material

1. Chemischer Aufbau von PALACOS
2. Beschreibung des Polymerisationsvorganges
3. Chemische Eigenschaften von PALACOS
4. Physikalische Eigenschaften
5. Physiologisches Verhalten von PALACOS

II. Methode

C. Ergebnisse

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Kunststoffe finden seit den letzten drei Jahrzehnten in der Medizin mannigfaltige Verwendung. Auf Grund ihrer einfachen Verarbeitung sowie ihrer günstigen Materialeigenschaften haben sie gerade der plastischen Chirurgie neue Wege eröffnet. In der Extremitätenchirurgie werden sie unter anderem zur Markraumbolzung benutzt. Ziel der Markraumbolzung ist es - im Gegensatz zur Marknagelung, mit der eine stabile Osteosynthese erreicht werden soll - die eingerichtete Fraktur des Röhrenknochens nach Quer- und Schrägbrüchen gegen eine erneute Dislokation zu sichern. Während einige Autoren auf diese Methode der inneren Schienung Störungen der Bruchheilung durch Beeinflussung der enostalen Kallusbildung zurückführen, bestreiten dies die Anhänger der Markraumbolzung. (MATZEN, P. in Handbuch der Orthopädie, G. Thieme Verlag, 1961). Für die Bolzung werden bisher auto-, homo- und heterologer Knochen, Metallstäbe und Stifte aus thermoplastischem Kunststoff verwendet. Die Techniken zur Einbringung starrer Bolzen sind in Abb. 1 dargestellt. Der Perlonbolzen (Abb. 1c) wird in noch warmen, verformbaren Zustand U-förmig gebogen, beiderseits in die Markhöhle gebracht und dann gerade gebogen, (HEINZE, 1955, BURKHARDT, 1961). MATZEN hat in Fällen von gelenksnahen

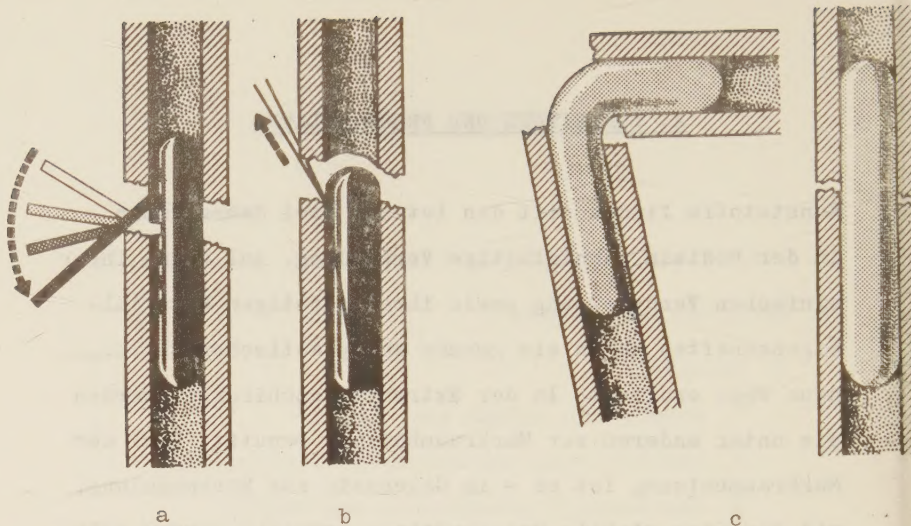


Abb. 1 : Verschiedene Techniken der Markraumbolzung.
 a) Der Bolzen wird mit Hilfe eingeschnittener Nuten in die richtige Stellung gehandelt. b) Der Bolzen wird mit Hilfe eines kräftigen Fadens an gehörige Stelle gebracht. c) Einbringung eines thermoplastischen Bolzens. (nach MATZEN)

Frakturen des Femurschaftes homoplastischen Knochen verwendet. Nachteilig wirken sich alle Bolzen aus nicht resorbierbaren oder körperfremden Material vor allem dann aus, wenn es indiziert ist, einen solchen Bolzen bei postoperativen Infektionen wieder zu entfernen.

Es ergibt sich die Frage, ob das Operationsverfahren zur Markraumbolzung vereinfacht werden kann, indem man nach Einrichtung der Fraktur autopolymerisierenden Kunststoff in die Markhöhle injiziert. Zur Beantwortung dieser Frage ist es jedoch zunächst notwendig, die Reaktion

des Knochengewebes gegenüber dem injizierten biologischen Material zu untersuchen. Nach den heutigen Erfahrungen in der plastischen Chirurgie scheint vor allem das Polymethylmethacrylat PALACOS der Firma KULZER & CO für ein solches Verfahren in Frage zu kommen.

Die folgende Arbeit hat die Aufgabe:

1. eine geeignete Methode zur Injektion von PALACOS in die Markhöhle der Tibia des Kaninchens zu entwickeln,
2. die auftretenden Reaktionen bei den operierten Kaninchen über einen Zeitraum von drei Monaten zu beobachten und danach die Verträglichkeit von PALACOS gegenüber dem Knochengewebe an Hand histologischer Präparate zu überprüfen.

B. MATERIAL UND METHODE

I. MATERIAL

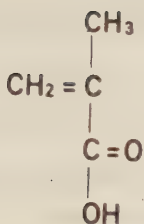
Als Implantat wurde PALACOS R der Firma KULZER & CO verwendet. Der Kunststoff wurde in teigartiger Konsistenz in die Markhöhle der Tibia von fünf adulten Kaninchen injiziert (Methode siehe unten!). Nach drei Monaten wurden die Tiere getötet, die Tibia entnommen und in Formalin fixiert. Kleine Knochenstücke wurden aus dem Schaft-

Metaphysenbereich herausgesägt und in Methylmethacrylat eingebettet. Danach wurden histologische Schnitte (Färbung Haematoxylin-Eosin) hergestellt.

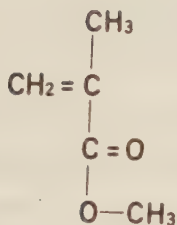
1. Chemischer Aufbau von PALACOS

Grundsubstanz des PALACOS ist der Methylester der Methacrylsäure. Aus arbeitstechnischen Gründen wird der Kunststoff als Monomer (Flüssigkeit) und als Polymer (Pulver) hergestellt. Um eine unerwünschte vorzeitige Autopolymerisation der Flüssigkeit durch Licht oder Wärme zu vermeiden, ist ihr ein Stabilisator zugesetzt. Als Bestandteil eines Katalysatorensystems enthält sie ferner tertiäre Amine.

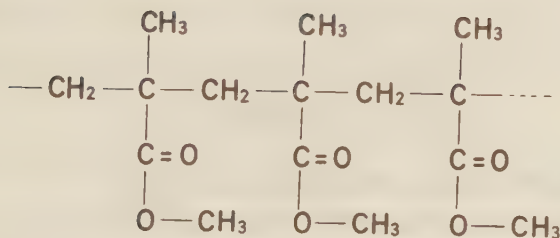
In polymerer Form liegt PALACOS als feines Pulver vor, dessen Einzelbestandteile aus Kügelchen von ca 20/ μ Durchmesser bestehen. Die Polymeren haben ein Molekulargewicht von ca 200 000 bis 300 000, was einem Polymerisationsgrad von 2000 bis 3000 entspricht.¹⁾ Als Katalysator sind dem Pulver Diacylperoxide zugemischt. Die Einfärbung des Polymers steht nach Angaben der Herstellerfirma mit den Bestimmungen des deutschen Lebensmittelgesetzes in Einklang. Die Sorte R ²⁾ enthält den Zusatz eines anorganischen Röntgenkontrastmittels.



Methacrylsäure



Methylmethacrylat
(Monomer)



Polymethylmethacrylat (Polymer)

- 1) Unter dem Begriff Polymerisationsgrad versteht man die Anzahl der zur Polymerisation gelangten Monomeren. Vom Polymerisationsgrad eines Kunststoffes sind vorwiegend seine physikalischen und technischen Eigenschaften abhängig.

2) PALACOS ist unter folgenden Bezeichnungen im Handel:

a) PALACOS R (= röntgenpositiv)

- zur Osteosynthese bei pathologischen Frakturen
- zur Verankerung von totalen Hüftgelenks- und Oberarmprothesen
- zur Fusion von Wirbelsäulenabschnitten

b) PALACOS K

- zur Deckung von knöchernen Schädeldefekten

c) PALACOS E

- zum Einbetten und Konservieren von Knochen und Knorpeln

2. Beschreibung des Polymerisationsvorganges

Beim Vermischen der monomeren und der polymeren Komponente diffundiert die Flüssigkeit in die kugelförmigen festen Bestandteile. Das im Pulver befindliche Diacylperoxid reagiert nun als Aktivator mit dem Stabilisator der Flüssigkeit. Dadurch haben die Monomeren die Möglichkeit, unter der katalysatorischen Wirkung der Polymeren selbst auszupolymerisieren. Durch Einfluß des im Monomeren enthaltenen tertiären Amins zerfällt ein Teil des Diacylperoxids infolge Spaltung seiner Sauerstoffbrücke in freie Radikale. Diese äußerst reaktionsfähigen Verbindungen greifen sofort an der Doppel-

bindung des Methylmethacrylates an und veranlassen es zur Polymerisation. So wird bereits bei Zimmertemperatur der Prozeß enorm beschleunigt. Im Verlauf dieses exothermen Vorganges wird die in Form der Doppelbindungen fixierte chemische Energie weitgehend in Wärmeenergie verwandelt. Nach dem Verrühren der vom Hersteller schon vordosierte Pulver- und Flüssigkeitsmenge entsteht nach etwa einer Minute ein zähflüssiger Teig, der alsbald in den knetbaren Zustand übergeht. Die Verarbeitungsbreite beträgt vier bis fünf Minuten. Etwa nach der sechsten Minute beginnt der Kunststoff auszuhärten. Nach weiteren fünf Minuten ist der Polymerisationsvorgang beendet. Der Zeitpunkt der größten Wärmeentwicklung liegt in der achten bis neunten Minute nach dem Anrühren der Komponenten.

3. Chemische Eigenschaften von PALACOS

Nach Abschluß der Polymerisation liegt eine ziemlich homogene Substanz vor, deren Eigenschaften etwa denen der organischen Gläser von der Art des Plexiglasses entsprechen. So wird das auspolymerisierte PALACOS z.B. von starken organischen Lösungsmitteln wie chlorierten Kohlenwasserstoffen, Benzol und seinen Homologen, niederen Estern und Ketonen angelöst, ist aber weitgehend beständig gegen verdünnte Säuren und Laugen, gegen Benzin und nicht konzentrierte Alkohole. Ausführliche Angaben über das Beständigkeitsverhalten von Methacrylglas finden sich bei RAUCH-

-PUNTIGHAM / VÖLKER : Acryl- und Methacrylverbindungen, Springer Verlag, (1967).

PALACOS ist in allen Zustandsformen hydrophob. Die primär sterile Flüssigkeit verhält sich lipophil.

4. Physikalische Eigenschaften

Die mechanischen und physikalischen Werte von PALACOS entsprechen weitgehend den für Polymethylmethacrylat in den einschlägigen Handbüchern angegebenen Daten. Für die Polymerisationswärme des monomeren Methylmethacrylates wird der Wert 11,6 Kcal / Mol angegeben (ULLMANN's Enzyklopädie der technischen Chemie, Urban & Schwarzenberg, (1960)). Die spezifische Wärme des Polymethylmethacrylates beträgt im Bereich von 20° bis 100°C ca 0,45 cal / g °C, die Wärmeleitfähigkeit erreicht 0,16 Kcal / ml °C, (NITSCHKE : Praktische Kunststoffprüfungen, Springer Verlag, (1961)).

Der Übergang aus dem flüssigen, monomeren Zustand in das feste Polymerisat ist mit einer Schrumpfung von 20% verbunden. Die Firma KULZER & CO (persönliche Mitteilung) gibt für PALACOS R die Biegefestigkeit mit 1140 kg / cm², die Schlagzähigkeit mit 5,8 cm kg / cm², die Kugeldruckhärte mit 1730 kg / cm² und den Elastizitätsmodul mit 15 300 kg / cm² an. Das spezifische Gewicht des PALACOS beträgt 1,18.

5. Physiologisches Verhalten von PALACOS

Die oben angegebenen chemischen Eigenschaften lassen schon weitgehende Schlüsse auf das cytotoxische Verhalten des Autopolymerisates zu. Das monomere Methylmethacrylat ist als lipophile aliphatische Kohlenwasserstoffverbindung relativ geringen Molekulargewichtes (MG 100,12) sehr reaktionsfähig. Seine ungesättigte Natur, seine Carboxylgruppe und der durch Verseifung leicht abspaltbare Methylalkohol ergeben schon theoretisch eine große Anzahl von Reaktionsmöglichkeiten.

Aus diesem Grund ist die monomere Substanz äußerst zelltoxisch. Das Polymethylmethacrylat hingegen besteht aus chemisch indifferenten Riesenmolekülen mit stabilen funktionellen Gruppen. Mit der Körpersubstanz vermag es sich direkt nicht umzusetzen.

Das cytotoxische Verhalten von PALACOS in vitro hat HULLIGER (1962) erstmalig in Gewebekulturen (subcutanes Bindegewebe von Kaninchen) untersucht. Dabei stellte sich ein recht unterschiedliches Verhalten der Zellkulturen heraus, je nachdem ob PALACOS-Flüssigkeit, PALACOS-Pulver oder PALACOS-Gemisch in flüssigem oder knetbarem Zustand zu den Zellkulturen zugesetzt worden war:

- a) PALACOS-Flüssigkeit: Die Kulturen waren völlig abgestorben.

- b) PALACOS-Pulver: Die Zellen bildeten zwei- bis dreizellige Schalen um die Kunststoffperlen. Kleinere Perlen waren auch im Innern von Zellen zu beobachten. Diese Zellen waren etwas granuliert, die Kerne manchmal pyknotisch. Außerhalb der um den Kunststoff gebildeten Kapsel war das Gewebe unverändert.
- c) PALACOS-Gemisch, flüssig: Zwei Tage nach Beginn der Testperiode waren sämtliche Zellen stark granuliert und abgerundet, die Kerne pyknotisch. Jedes weitere Wachstum hatte unmittelbar nach Zugabe der Substanz aufgehört. Auch nach sieben Tagen hatten sich die Kulturen nicht erholt.
- d) PALACOS-Gemisch, knetbar: Zwei Tage nach Beginn der Testperiode war eine deutliche Wachstumshemmung erkennbar. Viele Zellen waren etwas granuliert, abgerundet. In einzelnen Kulturen waren sehr viele zweikernige Zellen zu sehen. Nach sieben Tagen hatte sich die Mehrzahl der Kulturen wieder erholt. Die einzelnen Zellen ließen keine Schädigung mehr erkennen.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit kommt der Tatsache besondere Bedeutung zu, daß das knetbare PALACOS-Gemisch von den äußerst empfindlichen Zellkulturen trotz anfänglicher Schädigung schließlich doch toleriert wird. Aus den Untersuchungen HULLIGERs gehen ferner die Indifferenz des Polymethylmethacrylates und die ausgeprägte cytotoxische Wirkung des freien Monomers hervor.

SPEALMANN und Mitarbeiter (1945) berichten über Auslösung typischer allergischer Reaktionen nach Benetzung der Bauchhaut des Kaninchens mit monomeren Methylmethacrylaten. FLEINE-NATROP (1960) beschreibt berufsbedingte Ekzeme bei Zahntechnikern, die auf die monomeren Acrylate bei der Verarbeitung von Kunststoffen zur Herstellung von Zahnprothesen zurückzuführen sind. Kontakt-Stomatiden werden zuweilen auch bei Trägern von Zahnprothesen beobachtet.

Eine auf die chemische Natur der Autopolymerisate zurückzuführende krebserzeugende Wirkung läßt sich heute, mit großer Sicherheit ausschließen. Die bisher im Tierexperiment erzeugten Sarkome nach Implantation von Kunststoffen waren vorwiegend auf physikalische und mechanische Eigenschaften der Alloplastik - z.B. Beweglichkeit im Implantationsbett, Form und Größe - zurückzuführen (NOT LURET, 1955).

II. METHODE

1. Nach Prämedikation mit COMELEN^R wurden die Versuchstiere (Alter: ein Jahr, Gewicht: vier Pfund, Geschlecht: ♀, Gattung: *Cryptologus cuniculus domesticus*) mit Diäthyläther narkotisiert.
2. Darauf wurde das Fellhaar der rechten hinteren Ex-

tremität sorgfältig entfernt und die Haut durch MERFEN^R keimarm gemacht. Dann wurde nach Palpation der Tibiakante ein Längsschnitt von ca 2 cm gelegt; die Wundränder wurden gespreizt.

3. Nach Inzision des Periosts und Ablösung desselben mit einem feinen Rasparatorium wurde die Kompakta mit einem keimfreien Rosenbohrer der Größe 10 bei gleichzeitiger Kühlung mit steriler Ringerlösung aufgebohrt.
4. PALACOS-Pulver und PALACOS-Flüssigkeit (vom Hersteller bereits sterilisiert und vordosiert) wurden in einem Porzellangefäß im Verhältnis 5:3 innig miteinander verrührt und das plastische Gemisch in eine IMPREGUM-Spritze (Firma ESPE)¹⁾ gegossen. Deren Inhalt entspricht etwa der Hälfte des Volumens der Markhöhle einer Kaninchentibia.
5. Genau 3,5 Minuten nach Anrühren der PALACOS-Komponenten wurde die Kanüle in den Knochenkanal geschoben und die knetbare PALACOS-Masse unter geringem Druck in die Markhöhle injiziert. Die vollständige Ausfüllung war durch einen leichten Druckwiderstand gegen den Spritzenstempel zu fühlen.
6. Um die während des Polymerisationsvorganges entstehende Wärmeenergie abzuleiten, wurde die Operationsfläche mit steriler Ringerlösung abgedeckt.
7. Die Wundränder wurden mit atraumatischen Seidennäh-

ten geschlossen, die Operationsfläche mit LEUKOMY-CIN-SPRAY^R übersprüht.

8. Da bei Belastung der Kaninchentibia verhältnismäßig große Scherkräfte frei werden, wurde die durch Mullverband versorgte Gliedmaße zusätzlich durch einen Gipsverband gesichert. Nach zwei Wochen wurden der Verband abgenommen und die Fäden nach primärer Wundheilung gezogen.
9. Drei Monate post operationem wurden die Tiere getötet, die Tibia entnommen und histologische Schnitte angefertigt.

1) Die o.a. Spritze wird in der konservierenden Zahnheilkunde zum Ausfüllen von Kavitäten mit dem Abdruckmittel IMPREGUM (Firma ESPE) benutzt. Da die zugehörigen Kanülen, die Füllvorrichtung und die Abdichtung am vorderen Ende des Stempels in der Originalausführung aus Kunststoff gefertigt sind, lassen sie sich nicht sterilisieren. Aus diesem Grund wurden die Teile mittels Gußverfahren durch Metall ersetzt.





Abb. 3 : Schematische Darstellung der Injektion von PALACOS in die Markhöhle mit Hilfe der IMPREGUM-Spritze

C. ERGEBNISSE

Die Tiere erholten sich nach dem operativen Eingriff ziemlich rasch und verhielten sich nach Abnahme des Gipsverbandes und nach primärer Wundheilung während der weiteren Zeit der Beobachtung vollkommen unauffällig. Sie waren lebhaft und freßlustig. Die operierte Gliedmaße nahmen sie normal in Anspruch; beim Betasten zeigten sie keine Schmerzzuckungen; die Muskulatur schien nicht verspannt zu sein.

Drei Monate post operationem wurden die Tiere getötet und die Tibiae herausgenommen. Der Vergleich mit der unversehrten Tibia bot makroskopisch bei keinem Tier einen Hinweis auf ein pathologisches Geschehen. Das Periost war unverändert; im Bereich der Injektionsstelle konnte es nicht ohne weiteres vom Knochen abgeschoben werden. Der Injektionskanal ließ sich leicht finden, da in ihm noch hellgrünes PALACOS vorhanden war.

Eine Tibia wurde abschnittsweise angesägt und ein Teil der Kortikalis entfernt (Abb. 4). Es zeigt sich, daß der Kunststoff gleichmäßig die ganze Markhöhle ausgefüllt hat. Auf seiner Oberfläche ist das Relief der Markhöhlenwandung genau abgeformt. Nur im proximalen Drittel finden sich auf dem Implantat rote Flächen, die



Abb. 4 : PALACOS-Implantat im Markraum der Kaninchentibia. Die Kortikalis ist teilweise entfernt



Abb. 5 : Schliffpräparat
des proximalen Endes der
mit PALACOS ausgefüllten
Kaninchentibia

makroskopisch wohl als rotes Knochenmark zu deuten sind. Aus diesem Grund liegt das Polymethylmethacrylat in diesem Bereich der Wand der Markhöhle nicht vollständig an.

Von dem gelenksnahen Bereich dieser Tibia wurde außerdem ein Schliffpräparat angefertigt (Abb. 5). Es läßt erkennen, daß das knetbare PALACOS-Gemisch bis in das Spongiosamaschenetz vorgedrungen war und dort auspolymerisiert war. Weiter proximal findet sich dann Spongiosa, die noch normales rotes oder gelbes Knochenmark enthält.

Histologische Befunde:

Bei Durchsicht der histologischen Präparate aus allen Gebieten der Markhöhle fiel durchwegs eine nur geringe Fremdkörperreaktion auf. Um den Kunststoff - in den Präparaten ist er herausgelöst - hat sich in den gelenknahen Abschnitten eine äußerst dünne und zarte Bindegewebsmembran gebildet, im Schaftbereich fehlt auch diese. Die Membran besteht aus ovoiden bis spindelförmigen Fibrozyten und Fibroblasten und enthält spärliche kollagene Fasern. Ferner finden sich in ihr einige diffus verstreute Rundzellen, Leukozyten und Plasmazellen. An der Grenzfläche der zarten Bindegewebsmembran zum Kunststoff beherrschen mehrkernige Zellverbände, die wohl als Fremdkörperriesenzellen zu deuten sind, das Bild. Ihr abgeplatteter Zelleib und ihre regelmäßige Anordnung um kleine, an Fettzellen erinnernde Hohlräume lassen vermuten, daß sie mit dem Polymethylmethacrylat in direktem Kontakt standen.

Im Metaphysenbereich sind kleinere ältere Blutungsherde mit lymphozytären Infiltrationen zu erkennen; auch finden sich hier größere Mengen von Fibrin. Granulationsgewebe ist jedoch nicht nachzuweisen. Fern vom Kunststoff befindet sich ganz normales blutbildendes Knochenmark und Fettmark. Auch die Knochenbälkchen reichen bis an die Bindegewebsmembran oder direkt an den injizierten Kunststoff heran. Nur selten sind mehrkernige Osteoklasten an der Rückseite der Bälkchen anzutreffen. Der gesamte Knochen ist vital, für Nekrosen gibt es keinen Anhalt.

Abb. 6 : Präparat aus dem Metaphysenbereich eines mit PALACOS gefüllten Markraums der Tibia des Kaninchens: Rotes blutbildendes Knochenmark und Fettmark. Vergr. etwa 280-fach

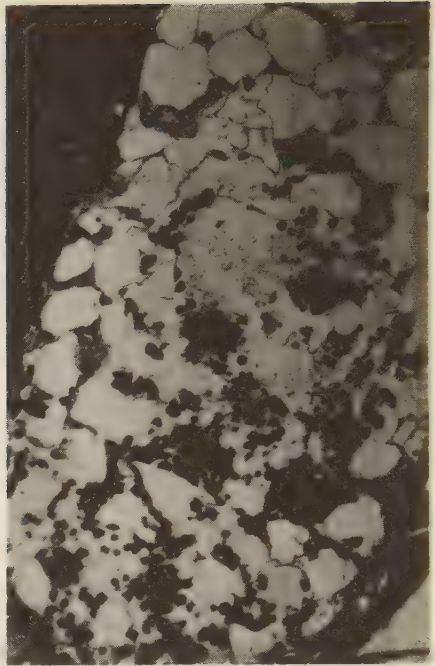


Abb. 7 : Präparat aus dem Metaphysenbereich (Medial vom Schnitt der Abb.6). Spärliche Bindegewebsmembran um das Kunststoffimplantat. (+ = Artefakte; ++ = Lage des herausgelösten Kunststoffes) Vergr. etwa 280-fach



D. DISKUSSION

Der autopolymerisierende Kunststoff PALACOS bzw. PALAVIT ¹⁾ wurde in den letzten beiden Jahrzehnten bei verschiedenen chirurgischen und orthopädischen Operationen mit dem menschlichen Knochengewebe in Kontakt gebracht.

Die seit längerem klinisch bewährten Methoden seien kurz genannt:

Nach einer von WORINGER (1951) angegebenen Methode werden Schädeldachdefekte nach Abdeckung der Dura mater mit feuchten Wattelagen und einer darüber angeordneten Gummifolie mit PALACOS ausmodelliert. Dieses Verfahren gestaltet sich deshalb besonders problemlos, weil die Plastik kurz nach dem Erhärten, aber noch vor dem Zeitpunkt der größten Hitzeentwicklung vom Operationsgebiet genommen werden kann.

Das betroffene Gewebe bleibt außerdem durch die dazwischen geschaltete Isolation vor den toxischen Einflüssen des teilweise noch monomeren methylnmethacrylates geschützt.

Bewährt hat sich PALACOS ferner als Befestigungszement für die MOORE - THOMSON - Endoprothese im Femurschaft (nach CHARNLEY, 1960) sowie zur Stabilisation hoch osteoporotischer bzw. durch Tumormetastasen geschwächter Knochen durch Ausfüllen der Markhöhle mit diesem alloplastischen Material (MÜLLER, 1962). Auch zum Zweck der zusätzlichen Fixation von Osteosynthesemitteln, z.B. AO - Platten und den dazu-

¹⁾ PALACOS ist eine Weiterentwicklung des Autopolymerisates PALAVIT für spezielle Zwecke der Alloplastik

gehörigen Schrauben wird PALACOS bisweilen mit dem menschlichen Knochengewebe in Kontakt gebracht (MÜLLER, 1962). Zur Diskussion gestellt werden Verfahren über die Implantation künstlicher Zahnwurzeln aus PALACOS in den Kieferknochen (ARNAUDOW, 1970), die stabile Osteosynthese des zahnlosen Unterkiefers, indem an den Frakturrenden eingefräste Retentionen mit dem Autopolymerisat ausgefüllt werden (GRASSER, 1969) sowie die Fusion von Wirbelsäulenabschnitten mit PALACOS (IDELBERGER, 1954).

In der konservierenden Zahnheilkunde scheinen bestimmte Autopolymerisate (z.B. PALACAV der Firma KULZER) ihre klinische Bewährungsprobe als Füllungsmaterialien wegen ihrer erwiesenen Pulpenverträglichkeit bestanden zu haben.

Den genannten Operationsmethoden liegt folgendes gemeinsame Prinzip zu Grunde: Durch Verwendung von Autopolymerisaten besteht die vorteilhafte Möglichkeit, eine Alloplastik für kurze Zeit in situ zu formen, wodurch sie den jeweiligen operationstechnischen Ansprüchen in idealer Weise gerecht werden kann. Wie mit keinem anderen nicht plastischen Material läßt sie sich in so kurzer Zeit anatomischen Gegebenheiten anpassen. Verglichen mit konventionellen Methoden, z.B. die der Schädeldachplastik mit homogenem Knochen oder die Fusion der Wirbelsäule mit Platten und Schrauben, bringt die Alloplastik mit Autopolymerisaten hinsichtlich der technischen Vereinfachung des Operationsverfahrens grundlegende Vorteile.

Andere Methoden werden durch die Verwendung von Autopolymerisaten überhaupt erst ermöglicht, wie z.B. die Verankerung der Vitallium - Endoprothese im Femurschaft oder die Stabilisation hochgradig osteoporotischer Röhrenknochen.

In der einschlägigen Literatur gehen die Meinungen über die Anwendung von Autopolymerisaten zu alloplastischen Zwecken weit auseinander. Tatsächlich berührt ihre Inkorporation trotz der aufgeführten ausschließlich operationstechnischen Vorteile eine große Zahl vornehmlich pathophysiologischer Probleme. Gerade die anfänglich optimistischen Berichte über die Verleimung von Frakturen mit OSTAMER, einem Kunststoff auf Polyurethanbasis (MANDARINO (1958), SALVATORE (1958), LEEMANN u.a. (1961)), denen in der Folgezeit nach genauer Untersuchung des Materials energisch widersprochen wurde (HULLIGER (1962), MÜLLER (1963)), mahnen bezüglich der Anwendung von Autopolymerisaten zur Vorsicht. Bedenklich erscheinen vor allem folgende Gegebenheiten:

1. Das knetbare Kunststoffgemisch enthält in unkontrollierbarer Menge toxische Monomere, die auf Grund ihrer großen Reaktionsfähigkeit sich vor allem mit lipidlöslicher Körpersubstanz umzusetzen vermögen und so Koagulationsnekrosen bzw. Entzündungen herbeiführen können.
2. Bei dem in vivo ablaufenden Polymerisationsprozeß werden verhältnismäßig große Wärmemengen frei. Die

auf das Gewebe einwirkende Hitze ist dabei abhängig vom Verhältnis der ableitenden Oberfläche der Alloplastik zu ihrem Gesamtvolumen (OHNSORGE, 1969). Da jedoch die Temperatur, unter welcher Eiweiß eindeutig koaguliert - 56°C nach LENARTZ - trotz Kühlungsmaßnahmen meist erreicht wird, dürften Hitzenekrosen kaum zu vermeiden sein.

3. Es fehlt bislang infolge zu kurzer Beobachtungszeiten an gesicherten Untersuchungen, ob im Knochen inkorporierte Fremdkörper, im speziellen Kunststoffe, Anlaß für die Entstehung von Tumoren geben.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es vor allem, herauszufinden, ob sich die Markhöhle der Kaninchentibia durch Injektion mit PALACOS ausfüllen läßt und die Reaktion des betroffenen Gewebes zu untersuchen.

Der makroskopische Sektionsbefund beweist recht deutlich, daß sich das PALACOS in idealer Weise den anatomischen Verhältnissen der Markhöhle angepaßt hat. Da die Plastik dem Relief der inneren Generallamelle ziemlich genau folgte, lag sie absolut ruhig. Eine mechanische Irritation des operierten Knochens durch Eigenbeweglichkeit des Implantates dürfte auch unter Belastung der Tibia ausgeschlossen gewesen sein. Die Versuchstiere zeigten jedenfalls schon nach der zweiten Woche post operationem keinerlei Behinderungen. Die makroskopischen und histologischen Ergebnisse boten bei keinem Tier einen Anhalt, der auf einen solchen Reizzustand schließen ließe, wie z.B. Ausbildung

einer stärkeren Bindegewebskapsel oder produktive bzw. destruktive Prozesse am Knochengewebe.

Höchst erstaunlich ist die Feststellung, in welchem geringen Maße bei allen Tieren eine Fremdkörperreaktion auf das injizierte Autopolymerisat hin stattfand. Diesbezüglich decken sich meine Befunde mit denen ARNAUDOWS (1970), der PALACOS in den Kieferknochen applizierte. Auch WILLELT u.a. (1969) fanden bei den histologischen Untersuchungen eines Femurs vier Jahre nach Einsetzen einer MOORE - THOMSON - Endoprothese als morphologisches Substrat der Fremdkörperreaktion nur eine äußerst dünne und zarte Bindegewebsmembran. Eine ausgesprochenen bindegewebige Einschließung, wie sie KOPPE (1956) nach Injektion von PALAVIT ins Weichgewebe der Ratte beschrieben hat, blieb aus. Zeichen für eine stärkere vorausgegangene Entzündungsreaktion waren sowohl makroskopisch als auch histologisch nicht mehr nachweisbar. Hinweise auf eine Abstoßungsreaktion wie z.B. Sequesterbildung boten sich nicht; auch gab es nach dreimonatiger Liegezeit keinen Anhalt für eine noch bestehende Nekrose. Diese besondere Widerstandsfähigkeit des Knochens gegen Autopolymerisate auf Acrylbasis wird auch von der Schweizer Arbeitsgruppe ALLGÖWER, MÜLLER, WILLENEGGER hervorgehoben (zitiert nach OETTEL, 1963).

Vergleicht man die Befunde, die sich nach Injektion von

Autopolymerisaten ins Weichgewebe (KOPPE, 1956) ergeben mit denen nach intramedullärer bzw. intraossärer Applikation, so stellt sich eindeutig heraus, daß das Knochengewebe auf die Reizwirkung des Implantates sehr viel milder reagiert als das Weichgewebe. HEINZE (1956) definiert den Begriff der "Verträglichkeit eines alloplastischen Materials" folgendermaßen:

"Unter Verträglichkeit eines bei der Alloplastik verwandten Materials verstehen wir vor allem die Stärke der Reaktionen, die nach Versenken des Materials im Organismus auftreten. Im wesentlichen interessieren die Bindegewebsreaktionen. Je geringer diese Reaktionen sind, um so verträglicher ist das für die Alloplastik verwandte Material."

Bezieht man diese Definition auf die vorliegenden Ergebnisse, so darf hinsichtlich der so milden Reaktion des betroffenen Gewebes behauptet werden, daß das im Körper auspolymerisierende PALACOS vom Knochen sehr viel besser vertragen wird als unter entsprechenden Versuchsbedingungen vom Weichgewebe. Ausschlaggebend für diesen Befund scheint mir vor allem die schon einmal hervorgehobene Widerstandsfähigkeit des Knochengewebes gegen Acrylate zu sein, zum anderen die Tatsache, daß die Plastik in der Markhöhle absolut ruhig lag.

Im Weichgewebe hingegen ist ein Implantat stets verschieblich. Alle daraus resultierenden Momente bestim-

men besonders bei langfristig implantierten Fremdkörpern wesentlich das Ausmaß der bindegewebigen Proliferation und deren morphologische Differenzierung. CONTZEN u.a. (1967) sehen gerade in der immobilen Fixation der alloplastischen Prothese ein "wesentliches Kriterium des therapeutischen Erfolges". Ferner halten sie "die biologische Aktivität der verschiedenen Gewebeteile bzw. deren Gefäßversorgung" im Hinblick auf die Verträglichkeit einer Alloplastik für ausschlaggebend. Versuche in der experimentellen Chirurgie haben diese Annahme bestätigt. So stellte sich z.B. heraus, daß die relativ gefäßarme Subcutis Fremdkörper mit weitaus umfangreicheren Bindegewebskapseln umgibt als das gefäßreichere Pericard oder die Gefäße selbst (HARRISON u.a. 1957). WILLERT u.a. (1969) erklären die geringfügige Reaktion des Knochengewebes auf Fremdkörper durch die Tatsache, daß sich dieses Gewebe auf Grund seines Gefäßreichtums einwirkenden Schädigungen viel schneller und wirksamer zur Wehr setzen kann als z.B. die gefäßarme Subcutis.

Einen breiten Raum nehmen in der einschlägigen Literatur die Diskussionen um eine mögliche Krebsauslösung durch inkorporierte Kunststoffe ein (DÜKLE DE LA CAIT (1958), HATTEMER (1956), HEINZE (1956), NOTHDURFT (1955), OETTEL (1963), OPPENHEIMER (1955), OTT (1961), VOLLMAR (1961) und ZOLLINGER (1952)).

Die grundlegenden Untersuchungen von VOLLMAR und OTT (1961) über die Tumorraten bei 270 Ratten, denen unter verschiedenen Versuchsbedingungen Polypropylen subcutan implantiert wurde, sind leider ohne Parallele für intraossäre bzw. intramedulläre Anwendung von Autopolymerisaten, speziell für PALACOS. NOTHDURFT (1955) hat durch zahlreiche Untersuchungen bewiesen, daß die chemische Konstitution der für alloplastische Zwecke in Frage kommenden Kunststoffe für die Entstehung von Malignomen unmaßgeblich ist. Seine Theorie, daß vorwiegend physikalische Eigenschaften des Implantates, so vor allem seine Form und Größe sowie seine mechanische Wirkung auf das umgebende Gewebe für die Auslösung von Tumoren verantwortlich zu machen seien, wird heute von den meisten Autoren bestätigt. Daß die chemischen Eigenschaften eines alloplastischen Materials für neoplastische Vorgänge offensichtlich unmaßgeblich sind, läßt sich durch entsprechende Tumorquoten nach subcutaner Implantation verschiedener Metalle bei Nagetieren belegen.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit scheinen mir die durch Tierexperimente hinreichend gesicherten Ergebnisse OPPENHEIMERS (1958) von besonderer Bedeutung zu sein, wonach der Ursprungsort der Fremdkörpersarkome in der Subcutis der Labortiere eindeutig auf die Bindegewebsproliferationen um die Implantate zu suchen ist. Da es nun aber nach Injektion des Autopolymerisates PALACOS

in die Markhöhle nicht zur Ausbildung einer stärkeren Bindegewebskapsel kommt, scheint dieser Befund gegen eine mögliche Tumorentstehung im Knochengewebe durch Fremdkörper zu sprechen. Eine endgültige Entscheidung dieser Frage kann allerdings nur eine längere Inkorporation von PALACOS in der Markhöhle bringen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einführenden Erläuterungen über die Verwendbarkeit von Kunststoffen zur Markraumbolzung wird ein Verfahren angegeben, das es gestattet, durch Injektion den gesamten Markraum der Tibia des Kaninchens mit autopolymerisierendem Methylmethacrylat (PALACOS R der Firma KULZER & CO) auszufüllen. Die Methode wurde im Experiment an der rechten Tibia von fünf Tieren erprobt.

Nach dreimonatiger Liegezeit der Alloplastik wurden die Tiere getötet. Von den operierten Extremitäten wurden histologische Präparate angefertigt.

Die makroskopische und histologische Untersuchung ergab, daß das injizierte Autopolymerisat PALACOS vom Knochengewebe erstaunlich gut toleriert wird. Im Einklang mit der Gewebsverträglichkeit des Implantates wird der Befund der geringen Fremdkörperreaktion besonders hervorgehoben. Das in vivo auspolymerisierende PALACOS R hatte in keinem der Fälle Osteolysen oder Abstoßungsreaktionen hervorgerufen. Die Frage der cancerogenen Wirkung von PALACOS R im Markraum der Kaninchentibia wurde diskutiert.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- ARNOLDOW, M. : Die Implantation künstlicher Zahnwurzeln.
Zahnärztl. Prax., 21, 4, 37-38, (1970)
- BÜCKLE DE LA CAMP, H. : Fehler und Gefahren der Alloplastik in der Knochen- und Gelenkchirurgie. Langenbecks Arch. klin. Chir., 289, 463-475, (1958)
- BURKHARDT, V. : Erfahrungen mit Miramid BS I als Knochenbolzen. Langenbecks Arch. klin. Chir., 289, 260-263, (1961)
- CARNILEY, J. : Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. J. Bone Jt Surg., 42, B, 28-30, (1960)
- COMTEEN, H., F. STRAUMANN, E. PASCHET : Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen. Georg Thieme Verlag: Stuttgart (1967)
- COMTEEN, L. : Die lokale Gewebereaktion auf implantierte Kunststoffe in Abhängigkeit von deren Form. Langenbecks Arch. klin. Chir., 304, 922-926, (1963)
- GRASSER, H. : Die Verwendung von selbsthärtenden Kunststoffen zu Osteosynthesezwecken. Dtsch. zahnärztl. Z., 24, 306-311, (1969)
- HARRISON, J.H., D.S. SWANSON, A.F. LINCOLN : A comparison of the tissue reaction to plastic materials. Arch. Surg., 74, 139-144, (1957)
- HATTEMER, A.J. : Über die Wirkung einiger Kunststoffe im Gewebe. Dtsch. zahnärztl. Z., 11, 924-931, (1956)
- Über experimentelle Prüfung der Gewebewirkung von Kunststoffen. Dtsch. zahnärztl. Z., 12, 1456-1457, (1957)
- HEINZE, R. : Verträglichkeit der Kunststoffe bei Alloplastik. Langenbecks Arch. klin. Chir., 284, 700-705, (1956)
- Kunststoffe in der Medizin. Verlag J.A. Barth: Leipzig (1955)

- HOPPE, W. : Tierexperimentelle Untersuchungen über Gewebereaktionen auf Injektion von autopolymerisierendem Kunststoff. Dtsch. zahnärztl. Z., 11, 837-847, (1956)
- HULLIGER, L. : Untersuchungen über die Wirkung von Kunstharzen (Palacos und Ostamer) in Gewebekulturen. Arch. orthop. Unfall-Chir., 54, 581-588, (1962)
- IDELBERGER, K. : Palavit in der operativen Orthopädie. Verh. Dt. Orthop. Ges., 42. Kongress, Salzburg, 8.-11.9.1954. Verlag F. Enke: Stuttgart (1955)
- KLEINE-NATROP, H.E. : Berufsbedingte Paladonekzeme bei Zahntechnikern. Berufsdermatosen, 3, 301-304, (1960)
- KULZER & CO : Persönliche Mitteilung, (1969)
- LEEMANN, R.A., M. JENNY : Tierexperimentelle Erfahrungen mit Ostamer zur Frakturheilung. Helv. chir. Acta, 28, 484-491, (1961)
- MATZEN, P. in Handbuch der Orthopädie. Herausgegeben von G. Hohmann, M. Hackenbroch, K. Lindemann, Band IV / Teil I, Georg Thieme Verlag: Stuttgart (1961)
- MANDARINO, M.P., J.E. SALVATORE : Polyurethane polymer; its use in fractured and diseased bones. Amer. J. Surg., 97, 442-446, (1959); Surg. Forum 9, 762-765, (1958)
- MÜLLER, M.E. : Die Verwendung von Kunstharzen in der Knochenchirurgie. Arch. orthop. Unfall-Chir., 54, 513-522, (1962)
- Ostamer und Palacos in der Knochenchirurgie. Langenbecks Arch. klin. Chir., 304, 934-936, (1963)
- NITSCHKE, R. : Praktische Kunststoffprüfungen. Springer Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)
- NOTHDURFT, H. : Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin oder Elfenbein. Naturwissenschaften, 42, 75-76, (1955)

Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate. Naturwissenschaften, 42, 106-114, (1955)

Tumorerzeugung durch Fremdkörperimplantation. Abh. dtsh. Akad. Wiss., 3, 80-89, (1960)

OETTEL, H. : Biologische Probleme bei der Implantation von Kunststoffen. Langenbecks Arch. klin. Chir., 304, 900-916, (1963)

OMSORGE, J., A. KROESEN : Thermoelektrische Temperaturmessungen des abhärtenden Knochenzementes Palacos. Z. Orthop., 106, 476-482, (1969)

OMSORGE, J., G. GOEHEL : Oberflächentemperaturen des abhärtenden Knochenzementes Palacos beim Verankern von Metallendoprothesen im Oberschenkelraum. Experimentelle Untersuchungen. Arch. orthop. Unfall-Chir., 67, 89-100, (1969)

OPPENHEIMER, B.S., E.T. OPPENHEIMER, I. DANISHEFSKY, A.P. STOUT, R.R. EIRICH : Further studies of polymers as carcinogenic agents in animal. Cancer Res., 15, 333-340, (1955)

OPPENHEIMER, B.S., E.T. OPPENHEIMER, A.P. STOUT, M. WILLHITE, I. DANISHEFSKY : The latent period in carcinogenesis by plastics in rats and its relation to presarcomatous stage. Cancer (Philad.), 11, 204-213, (1956)

Studies of mechanism of carcinogenesis by plastic films. Acta Uni. int. Cancr., 15, 659-662, (1959)

RAUCH-FOUSTICAM, H., T. VÜLNER : Acryl- und Methacrylverbindungen. Springer Verlag: Berlin-Göttingen-Heidelberg (1967)

SPEALMAN, C.R., R.J. MAIN, E.D. HAAG, F.S. LARSON : Monomeric methylmethacrylate; studies on toxicity. Industr. Med., 14, 292-296, (1945)

UELMANN : Enzyklopädie der technischen Chemie, 3. Aufl., 12. Band, Verlag Urban & Schwarzenberg: München (1960)

- VOLLMAR, J., G. OTT : Experimentelle Geschwulstauslösung durch Kunststoffe aus chirurgischer Sicht. Langenbecks Arch. klin. Chir., 298, 729-735, (1961)
- WILLERT, H.G., A. SCHREIBER : Unterschiedliche Reaktion von Knochen- und Weichteillager auf autopolymerisierende Kunststoffimplantate. Z. Orthop., 106, 231-252, (1969)
- WORINGER, E., G. THOMALSKE : Über die plastische Deckung von Schädelknochendefekten mit autopolymerisierender Kunstharzmasse. Arch. Psych. Z. Neurol., 191, 100-113, (1953)
- Unsere Schädeldachplastik-Schnellmethode. Acta neurochir., Suppl. 2, 11-17, (1955)
- ZOLLINGER, H.U. : Experimentelle Erzeugung maligner Nierenkapseltumoren bei der Ratte durch Druckreiz (Plastik-Kapseln). Schweiz. Z. Path., 15, 666-671, (1952)

Herrn Prof.Dr. F.Rueff danke ich für die freundliche Betreuung bei der Fertigstellung der Arbeit, Herrn Priv.Doiz.Dr. G.Glogowsky† für die Überlassung des Themas sowie für die Gewährung der vielseitigen Arbeitsmöglichkeiten an der Sanitätsakademie der Bundeswehr.

Herrn Dr. K.Wilhelm und Herrn Dr. G.Schmidt gilt mein Dank für zahlreiche Anregungen und die kritische Durchsicht der Dissertation. Die Zeichnungen führte freundlicherweise Herr H.Ruß - Anatomisches Institut - aus.

Zu besonderem Dank bin ich ferner der wissenschaftlichen Abteilung der Firma KULZER & CO, Bad Homburg, den Herren Dr.Dr. Diener und Dr.Schmidt für ihre großzügige Förderung und Sachhilfe bei der Durchführung der Arbeit verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 1. Januar 1944 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtsrates Paul Lünemann und seiner Ehefrau Else, geb. Lueg, in Wurzen / Sachsen geboren. Ich habe noch vier Geschwister.

Meine Schulausbildung erfolgte in meinem Heimatort Brakel, Krs. Höxter sowie in Höxter / a.d. Weser, wo ich am 25. Februar 1964 das Abitur bestand.

Nach zweijähriger Wehrdienstzeit immatrikulierte ich mich zum Sommersemester 1966 an der Westfälischen-Wilhelms-Universität zu Münster / Westf. für das Studienfach Zahnheilkunde. Nach bestandem Physikum wechselte ich zum Wintersemester 1968/69 zur Ludwigs-Maximilians-Universität zu München. Zur Zeit befinde ich mich im fünften klinischen Semester.

